

F7

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 401/14, 403/04, C07F 9/6512, A61K 31/505, 31/495		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/21954 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. April 2000 (20.04.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07202		(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, D-51368 Leverkusen (DE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 29. September 1999 (29.09.99)		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(30) Prioritätsdaten: 198 46 514.9 9. Oktober 1998 (09.10.98) DE		(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FEURER, Achim [DE/DE]; Schlingenhofenerstrasse 36, D-51519 Odenthal (DE). STRAUB, Alexander [DE/DE]; Moospfad 30, D-42113 Wuppertal (DE). FÜRSTNER, Chantal [CH/DE]; Arnoldstrasse 33, D-45478 Mülheim (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109, D-42651 Solingen (DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, D-42327 Wuppertal (DE). HÜTTER, Joachim [DE/DE]; Teschen Sudbergerstrasse 13, D-42349 Wuppertal (DE). DEMBOWSKY, Klaus [DE/DE]; Bismarckstrasse 85, D-42115 Wuppertal (DE).	
<p style="text-align: center;">Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>			
<p>(54) Title: NOVEL HETEROCYCLYL-METHYL-SUBSTITUTED PYRAZOLES</p> <p>(54) Bezeichnung: NEUE HETEROCYCLYL-METHYL-SUBSTITUIERTE PYRAZOLE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to novel heterocyclyl-methyl-substituted pyrazole derivatives, to methods for producing them and to their use as medicaments, especially as medicaments for treating cardiovascular diseases.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft neue Heterocyclyl-methyl-substituierte Pyrazol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

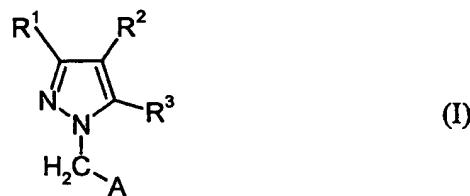
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasiliens	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Neue Heterocycl-methyl-substituierte Pyrazole

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Heterocycl-methyl-substituierte Pyrazol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herzkreislauferkrankungen.

Es ist bereits bekannt, daß 1-Benzyl-3-Aryl-kondensierte Pyrazol-Derivate die Thrombozytenaggregation inhibieren (vgl. EP 667 345 A1).

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Heterocycl-methyl-substituierte Pyrazole der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R¹ für einen 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Stickstoff-atomen steht, der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Wasserstoff, Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Mercapto, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Phenyl und/oder durch eine Gruppe der Formel



substituiert ist, worin

5

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alcoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

10

oder

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel $-NR^6$ enthalten kann,

15

worin

R^6 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

und/oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alcoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel $-OR^7$ substituiert sein kann,

25

worin

30

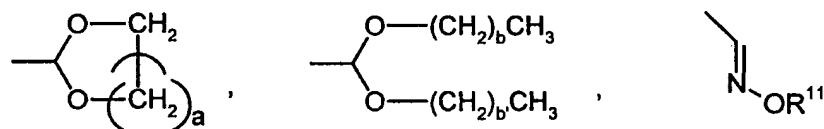
R^7 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel $-SiR^8R^9R^{10}$ bedeutet,

worin

R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



oder S(O)_cNR¹²R¹³

10

substituiert ist, worin

b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

15

a eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

R¹¹ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

25

R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Koh-

lenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann oder

5 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist oder

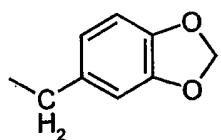
Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten

oder

10 R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest -NR¹⁴ enthalten kann,

15 worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



20

bedeutet,

25 oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

und

der 6-gliedrige aromatische Heterocyclus R¹, welcher bis zu 3 Stickstoffatome enthält, 1- bis 3-fach gleich oder verschieden durch

5 (A) geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 7 bis 20 Kohlenstoffatomen,
geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen und 1 bis 2 Doppelbindungen,

geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen und 1 bis 2 Dreifachbindungen,

10 wobei Alkenyl bzw. Alkinyl eine Doppel- bzw. Dreifachbindung am Anknüpfungspunkt zum Heterocyclus R¹ besitzen,

15 Cycloalkoxy mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen,
oder gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

20 wobei die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkoxy- und Aryl-Reste ihrerseits gegebenenfalls und im Fall Aryl = Phenyl zwingend substituiert sind durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Mercaptyl, Nitro, Cyano, Azido, Halogen, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl, Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen,
durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

25 durch 5- bis 6-gliedriges Hetaryl, mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, welches gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

30 und/oder

durch eine Gruppe der Formel



5

worin

10

R^a und R^b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei diese gegebenenfalls durch

15

Hydroxy, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

20

oder

R^a und R^b gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch

25

Hydroxy substituiert ist und der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel $-\text{NR}^c$ enthält,

30

worin

R^c Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

5 durch eine Gruppe der Formel

-OR^d

worin

10

R^d geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -SiR^eR^fR^g bedeutet,

worin

15

R^e, R^f und R^g gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20

und/oder

(B) durch einen 3- bis 14-gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der gesättigt oder ungesättigt sein kann und 1 bis 4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthält und gegebenenfalls durch

25

Halogen, Phenyl, Cyano, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, -NR^bRⁱ,

wobei

30

R^h und Rⁱ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl oder Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten

5 oder

10 R^h und Rⁱ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel –NR^j enthält,

worin

15 R^j Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

20 (C) durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, welches zwingend durch eine oder mehrere der folgenden Gruppen

25 Formyl, Mercaptyl, Nitro, Cyano, cyclisches Acyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, Acyl-amino mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxycarbonyl mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen,
30 Phenyl, welches gegebenenfalls durch

Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist;

5 5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, das gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist;

10 -NR^kR^l, wobei einer der Reste R^k und R^l Wasserstoff sein kann und der andere oder beide voneinander unabhängig geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen bedeuten oder R^k und R^l gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^m enthält,

15 worin

R^m Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 substituiert ist;

und/oder

(D) durch Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits substituiert ist,

25 durch Hydroxy, -NRⁿR^o, wobei Rⁿ und R^o gleich oder verschieden Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen sein können oder Rⁿ und R^o gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gege-

benenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel $-NR^p$ enthält,

worin

5

R^p Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

10

(E) durch halogen-substituiertes Acyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, Arylthio mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei der Arylrest gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist; Heteroarylthio, mit 5- bis 6-gliedrigem Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, welches gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, substituiert ist,

15

und/oder

(F) durch einen Rest der Formel

$-SO_2R^q$ oder $-SOR^r$ substituiert ist,

20

wobei

R^q und R^r geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen,

25

- Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
oder 5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, welches gegebenenfalls durch
Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten
- 5
- 10 und/oder
(G) durch einen Rest $-\text{SO}_3\text{H}$ substituiert ist
und/oder
15 (H) durch einen Rest $-\text{CON}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ oder $-\text{C}=\text{NH}(\text{NH}_2)$ substituiert ist
und/oder
20 (I) durch einen Rest $-\text{CONR}^s\text{R}^t$ substituiert ist
wobei
25 R^s und R^t gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen bedeuten,
wobei die besagten Alkyl oder Cycloalkylreste gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy,
- 30

Amino, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen,

5 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

10 oder 5- bis 6-gliedriges Heterocycl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, welches gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

15 substituiert sind,

und/oder

20 R^s und R^t Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, welches gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder

25 R^s und R^t 3- bis 10-gliedriges gesättigtes, teilweise ungesättigtes oder gänzlich ungesättigtes Heterocycl mit 1 bis 5 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S; SO, SO₂ bedeuten, welches gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlen-

stoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder

5

R^s und R^t gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^u enthält,

10

wobei

R^u Wasserstoff oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

und/oder

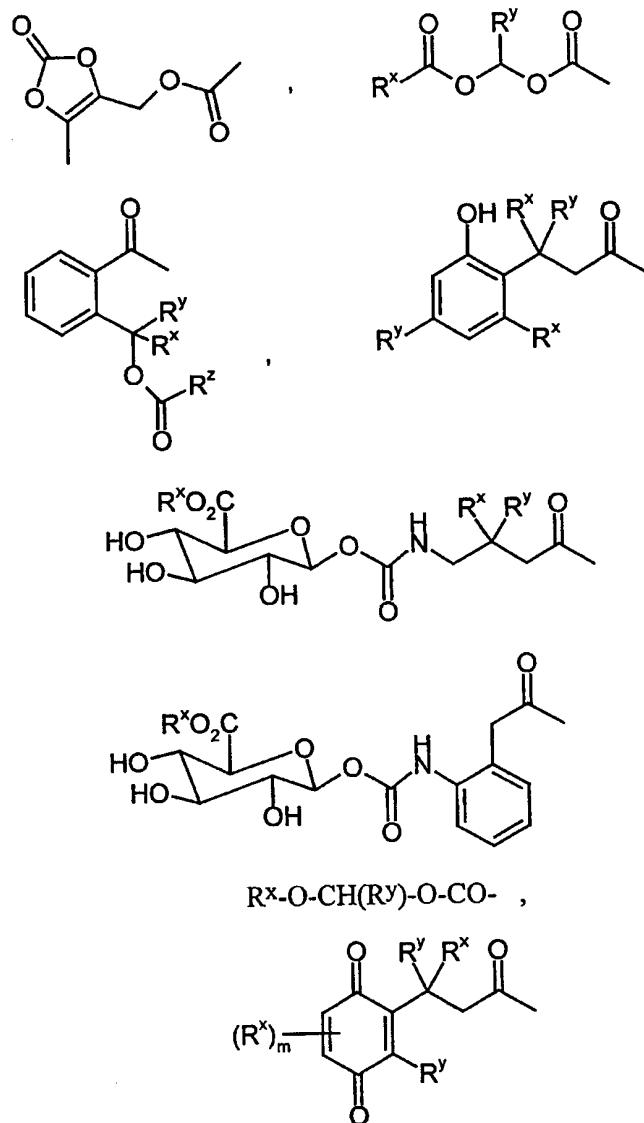
(J) durch einen Rest der Formel -NR^vR^w substituiert ist,

20

wobei

R^v und R^w gleich oder verschieden sein können und geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, -SO₂-Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit insgesamt bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Acyloxymethyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im Acylrest (bevorzugt Pivaloyloxymethyl) oder folgende Reste

25
30



bedeuten,

worin

5

R^x und R^y gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet und

R^z geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

oder einer der Reste R^v und R^w gegebenenfalls Wasserstoff bedeuten kann,

und/oder

10

(K) durch einen Rest der Formel -PO(OR)(OR') substituiert ist

wobei

15

R und R' gleich oder verschieden geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

20

R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenyrring bilden, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkoxy, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -S(O)_c.NR¹²R¹³ substituiert sind, worin c, R¹² und R¹³ die oben angegebene Bedeutung von c, R¹² und R¹³ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

25

A für Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Mercaptyl,

Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio,
Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlen-
stoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
5 substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder
verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Koh-
lenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{15}R^{16}$ substituiert ist,

10

worin

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15 R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlen-
stoffatomen bedeuten,

deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in
Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder
anorganischen Basen oder Säuren genannt.

25

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze
bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen
können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder
Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure,
Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethan-
sulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essig-
30 sulfonsäure,

säure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoësäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfundungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Etylendiamin.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im allgemeinen die folgende Bedeutung:

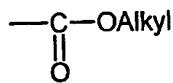
Alkyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl, Nonyl, Decyl, Dodeyl, Eicosyl, genannt.

Alkenyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl,

Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl, Isooctenyl genannt.

- 5 Alkinyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethinyl, 2-Butinyl, 2-Pentinyl und 2-Hexinyl benannt.
- 10 Acyl steht mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, die über eine Carbonylgruppe gebunden sind. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.
- 15 Alkoxy steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy Isopentoxy, 20 Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt. Die Begriffe "Alkoxy" und "Alkyloxy" werden synonym verwendet.

Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel



- 25 dargestellt werden.

Alkyl steht hierbei für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxycarb-

onylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Iso-propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

5 Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

10 Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

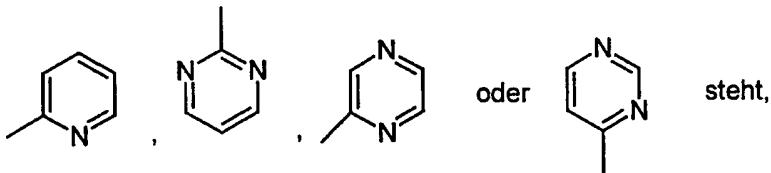
15 Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

20 Aromatische, gesättigte und ungesättigte Heterocyclen stehen im Rahmen der Erfindung in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten im allgemeinen für einen 3- bis 10-gliedrigen oder 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten und der gegebenenfalls auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Pyrimidyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Hetaryl steht für einen aromatischen heterocyclischen Rest.

25 Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest, dessen Kohlenwasserstoffrest ein Cycloalkylrest ist. Der Cycloalkylrest hat im allgemeinen bis zu 8 Kohlenstoffatome. Als Beispiele seien genannt: Cyclopropyloxy und Cyclohexyloxy. Die Begriffe "Cycloalkoxy" und "Cycloalkyloxy" werden synonym verwendet.

30 Bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R¹ für einen Rest der Formel



die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Wasserstoff,
5 Formyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy
oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano,
Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl und/oder durch eine Gruppe der Formel
-NR⁴R⁵ substituiert sind,

10

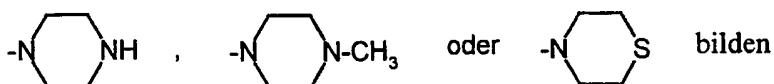
worin

15

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges
oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder gerad-
kettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen be-
deuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino oder durch gerad-
kettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen sub-
stituiert ist, oder

20

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morphinring oder
einen Rest der Formeln



25

und/oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlen-
stoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Fluor,
Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder

Acylamino mit jeweil bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel $-OR^7$ substituiert sein kann,

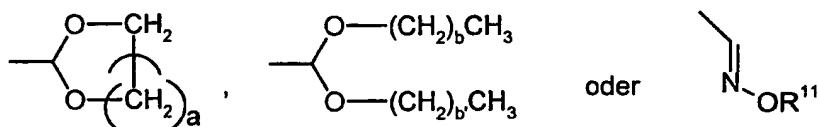
worin

5

R^7 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

10



substituiert sind, worin

15

b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

a eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

20

R^{11} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und die oben unter R^1 aufgeführten 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclen 1- bis 3-fach gleich oder verschieden durch

25

(A) geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen mit einer Doppelbindung, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung,

wobei Alkenyl bzw. Alkinyl eine Doppel- bzw. Dreifachbindung am Anknüpfungspunkt zum Heterocyclus R¹ besitzen,

5 Cycloalkyloxy mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,
oder substituiertes Phenyl substituiert sind,

10 wobei die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und Cycloalkyloxy-Reste ihrerseits gegebenenfalls und der Phenylrest zwingend substituiert sind durch Carboxyl, Hydroxy, Mercaptyl, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl, Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen,
durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls
15 durch Fluor, Chlor, Brom, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
durch 5- bis 6-gliedriges Hetaryl, mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

20 und/oder

durch eine Gruppe der Formel

25 -NR^aR^b

worin

30 R^a und R^b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, gerad-

kettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei diese gegebenenfalls durch

5 Hydroxy, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

10 oder

R^a und R^b gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden,

15 der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^c enthält,

worin

20 R^c Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder durch eine Gruppe der Formel

25 -OR^d

worin

30 R^d geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

- (B) durch einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert sind,
der gesättigt oder ungesättigt sein kann und 1 bis 4 Heteroatome aus
5 der Reihe N, O, S enthält und gegebenenfalls durch

Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Cyano, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6
Kohlenstoffatomen, -NR^hRⁱ,

10 wobei

R^h und Rⁱ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff,
geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl oder Acyl mit
bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten

15 oder

20 R^h und Rⁱ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen
gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel
-NR^j enthält,

worin

25 R^j Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

(C) durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, welches zwingend durch eine oder mehrere der folgenden Gruppen

5 Mercaptyl, Nitro, Cyano, cyclisches Acyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Acylamino mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Alkoxycarbonyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches
10 Alkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,

10 Phenyl, welches gegebenenfalls durch
 Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
 oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist;

15 5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N,
 O, S, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit bis zu 6
 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen
 substituiert ist;

20 -NR^kR^l, wobei einer der Reste R^k und R^l Wasserstoff sein kann und
 der andere oder beide unabhängig voneinander geradkettiges oder
 verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl
 mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten oder R^k und R^l gemeinsam
 mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Hetero-
 cyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder
 Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^m enthält,

25 worin

R^m Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
 zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30 substituiert ist,

und/oder

- (D) durch Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das
5 seinerseits substituiert ist durch

Hydroxy, $-\text{NR}^n\text{R}^o$, wobei R^n und R^o gleich oder verschiedenen Wasser-
stoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl oder Acyl
mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen sein können oder R^n und R^o
10 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen ge-
sättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauer-
stoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel $-\text{NR}^p$ enthält,

worin

15 R^p Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

20 (E) durch halogensubstituiertes Acyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen,
Acyloxy mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Arylthio mit 6 bis 10
Kohlenstoffatomen, wobei der Arylrest gegebenenfalls durch Fluor,
Chlor, Brom, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen
25 substituiert ist, Heteroarylthio, mit 5- bis 6-gliedrigem Hetaryl mit 1
bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O oder S, welches gege-
benenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

30 substituiert sind und/oder

(F) durch einen Rest der Formel

-SO₂R^q oder -SOR^r substituiert sind,

5 wobei

R^q und R^r geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,

10 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
oder 5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch

15 Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten

und/oder

20 (G) durch einen Rest -SO₃H substituiert sind

und/oder

25 (I) durch einen Rest -CONR^sR^t substituiert sind

wobei

30 R^s und R^t gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlen-

stoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5 wobei die besagten Alkyl oder Cycloalkylreste gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen,

10 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist;

15 oder 5- bis 6-gliedriges Heterocycl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

20 substituiert sind,

und/oder

25 R^s und R^t Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

30 und/oder

5

R^s und R^t 3- bis 8-gliedriges gesättigtes Heterocycl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S bedeuten; welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

10

und/oder

R^s und R^t gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel $-NR^u$ enthält,

15

wobei

R^u Wasserstoff oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

(J) durch einen Rest der Formel $-NR^vR^w$ substituiert sind

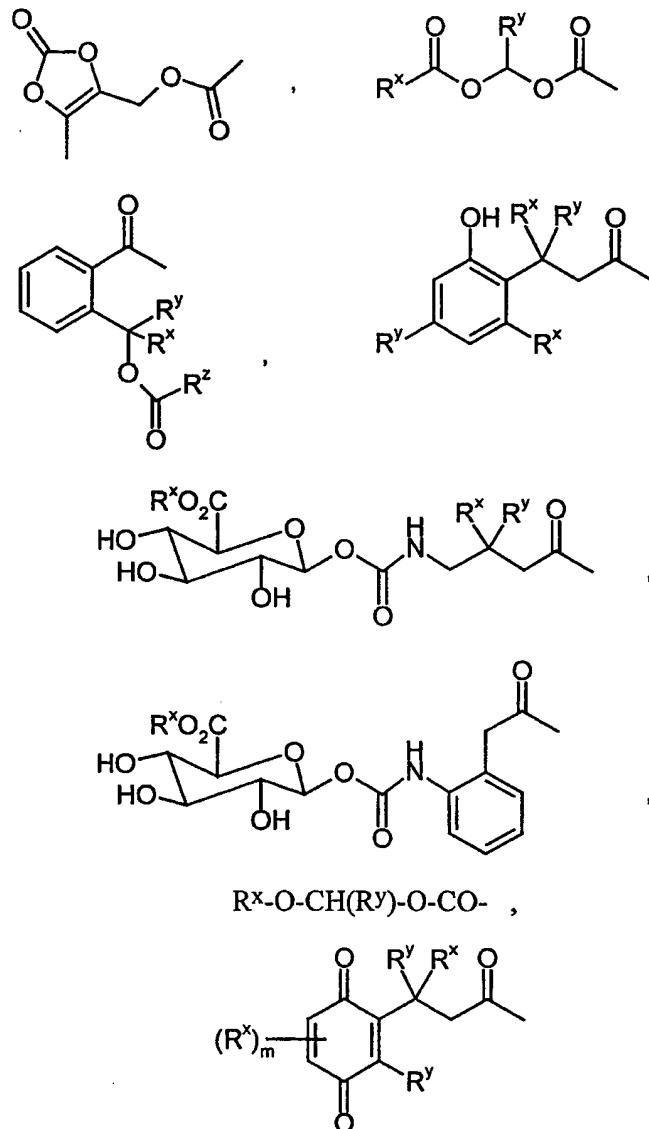
wobei

25

R^v und R^w gleich oder verschieden sein können und geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, $-SO_2$ -Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit insgesamt bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Acyloxymethyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im Acylrest (bevorzugt Pivaloyloxymethyl) oder folgende Reste

30

- 30 -



bedeuten,

worin

5

R^x und R^y gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten

m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet und

R^z geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet,
5

oder einer der Reste R^v und R^w gegebenenfalls Wasserstoff bedeuten kann,

10 (K) durch einen Rest der Formel -PO(OR)(OR') substituiert sind

wobei

15 R und R' gleich oder verschieden geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring bilden, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
20
25

A für Phenyl oder für Tetrahydropyrananyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Morpholinyl, Pyrimidyl, Piperazinyl oder Pyridyl steht, der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit
30

jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano,
Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl,
geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit
jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5

und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{15}R^{16}$ substituiert sind,

worin

10

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15

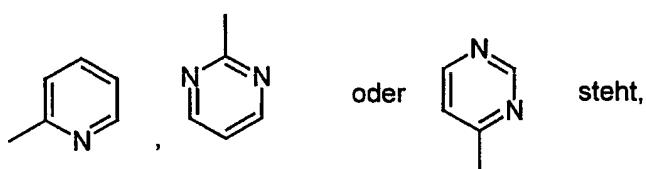
R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl
oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis
zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

20

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel
(I), in welcher

R^1 für einen Rest der Formel



25

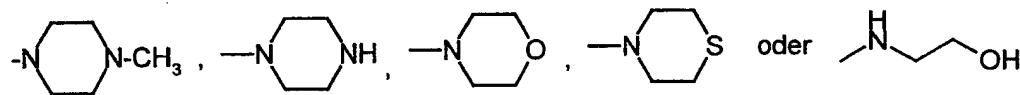
wobei die aufgeführten 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclen R^1 , gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Wasserstoff, Formyl,
geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit

5

jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Methylamino, Amino, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Azido oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Acylamino mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



15

substituiert sind,

und die oben unter R¹ aufgeführten 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclen
1- bis 3-fach, gleich oder verschieden durch

20

- (A) geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung,
geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung,

wobei Alkenyl bzw. Alkinyl ihre Doppel- bzw. Dreifachbin-dung am Anknüpfungspunkt zum Heterocyclus R¹ besitzen,

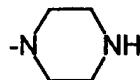
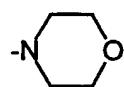
25

30

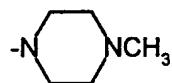
Cycloalkyloxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, substituiertes Phenyl substituiert sind,
wobei die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und Cycloalkyloxy- Reste ihrerseits gegebenenfalls und der Phenylrest zwingend substituiert ist durch Carboxyl, Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor, gerad-

- kettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl, Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen,
5 durch Phenyl, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
durch 5- bis 6-gliedriges Hetaryl, mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
10 und/oder
durch eine Gruppe der Formel
 $-NR^aR^b$
15 worin
R^a und R^b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei diese gegebenenfalls durch
20 Hydroxy, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
25 oder
30

R^a und R^b gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus
der Formel



oder



5

bilden

und/oder durch eine Gruppe der Formel



10

worin

R^d geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen

15

und/oder

(B) durch einen 5- bis 6-gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert sind, der gesättigt oder ungesättigt sein kann und 1 bis 4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S enthält und gegebenenfalls durch

20

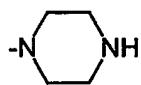
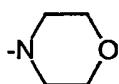
Fluor, Chlor, Phenyl, Cyano, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, -NR^bRⁱ,

wobei

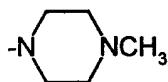
5 R^h und R^i gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl oder Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten

oder

10 R^h und R^i gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Rest der Formel



oder



bilden

und/oder

15

(C) durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, welches zwingend durch eine oder mehrere der folgenden Gruppen

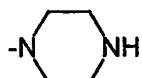
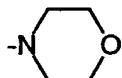
20

Cyano, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen,
Phenyl, welches gegebenenfalls durch

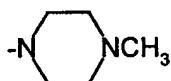
Fluor, Chlor, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder
Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist;

5 5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N,
O, S, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl mit 1 bis 4
Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen
substituiert ist,

10 -NR^kR^l, wobei einer der Reste R^k und R^l Wasserstoff sein kann und
der andere oder beide unabhängig voneinander geradkettiges oder
verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl
mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten oder R^k und R^l gemeinsam
mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus der Formel



oder



bilden

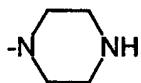
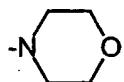
15

und/oder

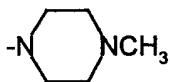
(D) durch Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das
seinerseits substituiert ist durch

20

Hydroxy, -NRⁿR^o, wobei Rⁿ und R^o gleich oder verschieden Wasser-
stoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl oder Acyl
mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen sein können oder Rⁿ und R^o
gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus der Formel



oder



bilden

5

und/oder

10

(E) durch halogensubstituiertes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenylthio, wobei der Phenylrest gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist; Heteroarylthio mit 5- bis 6-gliedrigem Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist; substituiert sind,

15

und/oder

(F) durch einen Rest der Formel

20

$-\text{SO}_2\text{R}^q$ oder $-\text{SOR}^r$ substituiert sind

wobei

R^q und R^t geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

5 Phenyl, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

10 oder 5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten,

und/oder

15 (G) durch einen Rest -SO₃H substituiert sind

und/oder

(I) durch einen Rest -CONR^sR^t substituiert sind,

20 wobei

25 R^s und R^t gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

30 wobei die besagten Alkyl oder Cycloalkylreste gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen,

5

Phenyl, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist;

10

oder durch 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

substituiert sind,

15

und/oder

20

R^s und R^t Phenyl bedeutet, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

25

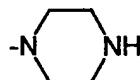
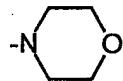
und/oder

R^s und R^t 3- bis 6-gliedriges gesättigtes Heterocyclyl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S bedeuten; welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

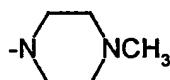
30

und/oder

R^s und R^t gemeinsam mit dem Stickstoffatom eine Gruppe der Formel



oder



bilden

5

und/oder

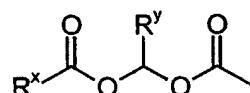
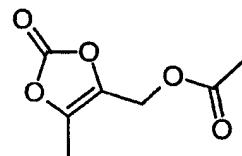
(J) durch einen Rest der Formel $-NR^vR^w$ substituiert sind

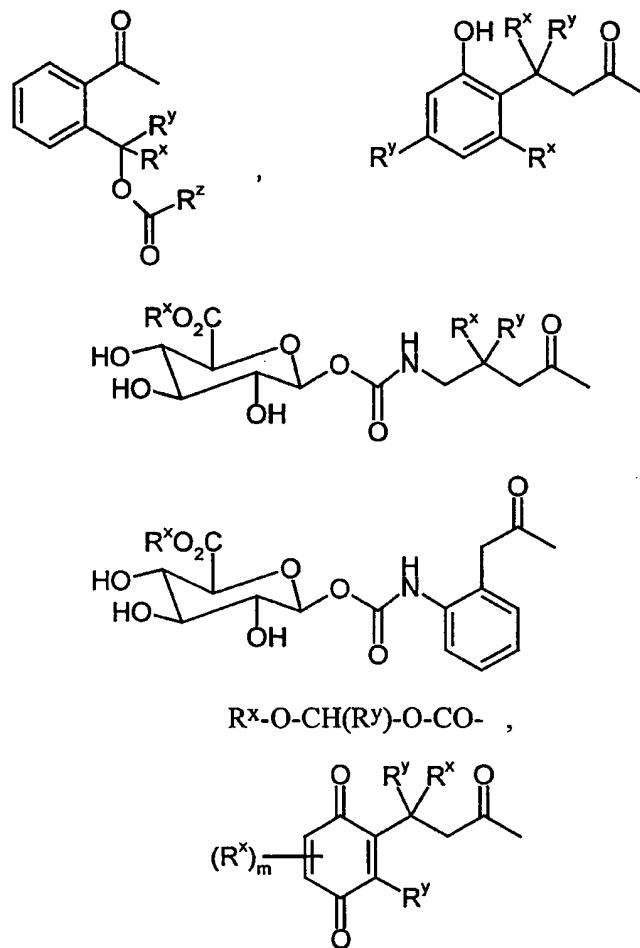
10

wobei

15

R^v und R^w gleich oder verschieden sein können und Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, SO_2 -Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit insgesamt bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Acyloxymethyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im Acylrest (bevorzugt Pivaloyloxymethyl) oder folgende Reste





bedeuten,

wobei

5

R^x und R^y gleich oder verschieden sein können und für Was-
serstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

10

R^z für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclo-
hexyl oder Aryl und

m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet und

oder einer der Reste R^V und R^W gegebenenfalls Wasserstoff
5 bedeuten kann,

und/oder

(K) durch einen Rest der Formel -PO(OR)(OR') substituiert sind

10

wobei

R und R' gleich oder verschieden geradkettiges, verzweigtes oder
cyclisches Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl
15 oder Benzyl bedeutet,

R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenyrring bilden, der
gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl,
Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, oder Alkoxy-
20 carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor,
Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlen-
stoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino,
Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl
25 mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25

A für Phenyl oder für Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuryl, Furyl oder Pyridyl
steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl,
Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacetyl,
Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Fluor,
30 Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder geradkettiges oder ver-
zweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das

seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5 und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{15}R^{16}$ substituiert sind,

worin

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

10

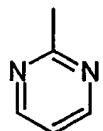
R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15 und deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

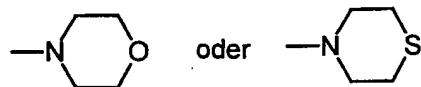
R^1 für einen Rest der Formel

20



25

wobei der oben aufgeführte Pyrimidylrest gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Isopropyl, Fluor, Amino, Cyano, Methoxy, Chlor, Hydroxymethyl oder durch einen Rest der Formel



substituiert ist,

5

und der oben aufgeführte Pyrimidylrest R¹ 1- bis 3-fach gleich oder verschieden durch einen Rest der Formel -SO₂CH₃ oder durch einen Rest der Formel -PO(OH)₂, -PO(OMe)₂, -PO(OEt)₂ oder -PO(O*i*Pr)₂ substituiert ist,

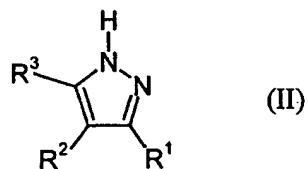
10 R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring bilden und

A für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Cyano substituiert ist

15 und deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

20 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

25

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



5

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

10 und

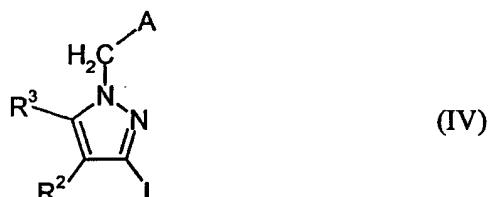
D für Triflat oder Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umsetzt,

15

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



20

in welcher

A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

25

und

L für einen Rest der Formel $-SnR^{17}R^{18}R^{19}$, ZnR^{20} , Iod oder Triflat steht,

worin

5 R^{17} , R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und

10 R^{20} Halogen bedeutet,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

R^1-T (V)

15

in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

20

und

im Fall $L = SnR^{17}R^{18}R^{19}$ oder ZnR^{20}

T für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,

25

und

im Fall $L =$ Iod oder Triflat

30

T für einen Rest der Formel $SnR^{17'}R^{18'}R^{19'}$, $ZnR^{20'}$ oder $BR^{21}R^{22}$ steht,

worin

$R^{17'}$, $R^{18'}$, $R^{19'}$ und $R^{20'}$ die oben angegebene Bedeutung von R^{17} , R^{18} ,
 R^{19} und R^{20} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

5

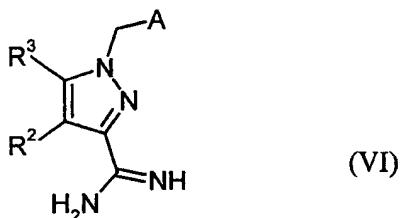
R^{21} und R^{22} gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6
 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes
 Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen
 bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbo-
 cyclischen Ring bilden,

10

in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umsetzt,

[C] Amidine der allgemeinen Formel (VI)

15

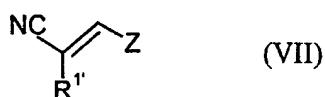


in welcher

20

A , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Enaminen der allgemeinen Formel (VII)



25

in welcher

R¹ für einen der oben angegebenen Substituenten des 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus R¹ steht

5

und

Z für eine geeignete Abgangsgruppe wie Dimethylamino oder Hydroxyl steht,

10

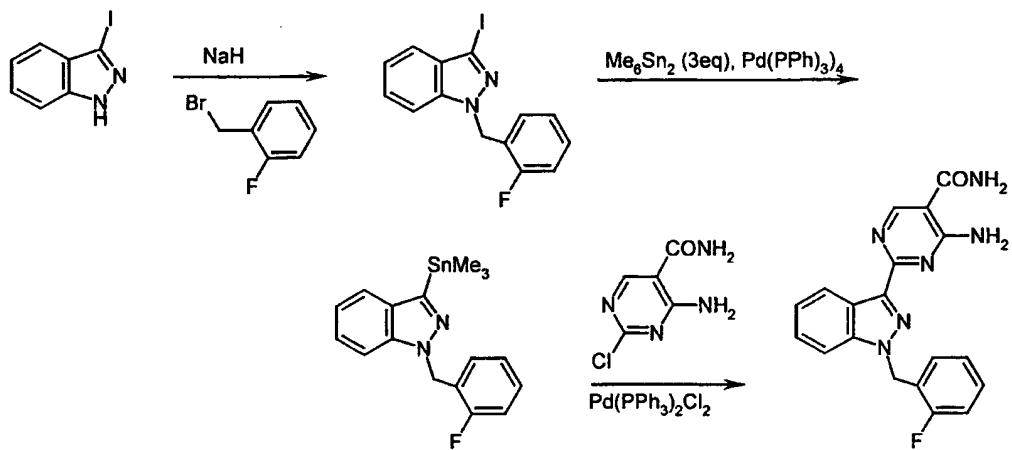
umsetzt,

15 und gegebenenfalls die unter R¹, R², R³ und/oder A aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder durch nucleophile Substitution variiert oder einführt.

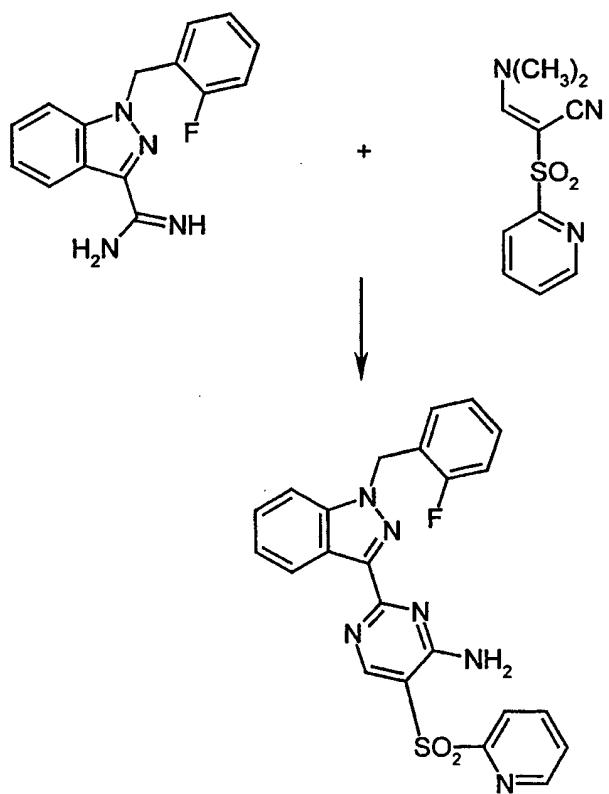
Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

20

[A] bzw. [B]



5 [C]:



Als Lösemittel für die einzelnen Schritte der Verfahren [A], [B] und [C] eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern.

5 Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Alkohole wie Methanol und Ethanol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.

10

Als Basen für die erfindungsgemäßen Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkali-hydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkali-hydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalcarbonate wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)-amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich als Basen Alkalimetalle wie Natrium und deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natrium- und Kalium-carbonat, Triethylamin und Natriumhydrid.

15

20

25

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

30 Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 5 Als Säuren für die Cyclisierung eignen sich im allgemeinen Protonensäuren. Hierzu gehören bevorzugt anorganische Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder organische Carbonsäuren mit 1-6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor und/oder Brom, wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloressigsäure oder Propionsäure, oder Sulfonsäuren mit C₁-C₄-Alkylresten oder
10 Arylresten wie beispielsweise Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder Toluolsulfonsäure.

Die katalytische Hydrierung kann im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen, oder deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin, oder mit Hydriden oder Boranen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt werden.
15

Die Chlorierung erfolgt im allgemeinen mit den üblichen Chlorierungsmitteln wie beispielsweise PCl₃, PCl₅, POCl₃ oder elementarem Chlor. Bevorzugt ist im Rahmen der Erfindung POCl₃.
20

Im Fall, daß die Reste der Formeln -S(O)_cNR¹²R¹³ und -S(O)_cNR^{12'}R^{13'} eingeführt werden sollen, werden die entsprechenden unsubstituierten Vorstufen zunächst mit Thionylchlorid umgesetzt. In einem weiteren Schritt erfolgt die Umsetzung mit den Aminen in einem der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise Dioxan. Im Fall c = 2 wird anschließend eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt. Die Umsetzungen erfolgen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 70°C und Normaldruck.
25

Die nucleophilen Substitutionen und Vilsmeierreaktionen werden nach üblichen, publizierten Methoden durchgeführt.

Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Carbonyl zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inertem Lösemittel, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumboranat, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-boranat, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C im Falle des DIBAH, 0°C bis Raumtemperatur im Falle des NaBH₄.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

Als Lösemittel für das Verfahren [B] eignen sich insbesondere: Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethen oder Trichlorethen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich,

Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.

Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C,
5 bevorzugt von 110°C bis 150°C durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

10 Als Palladiumverbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfidung eignen sich im allgemeinen $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_2$, Palladium-bis-dibenzylidenaceton ($\text{Pd}(\text{dba})_2$), [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]-Palladium(II)-chlorid ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) oder $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$. Bevorzugt ist $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind bekannt und nach üblichen Methoden herstellbar.

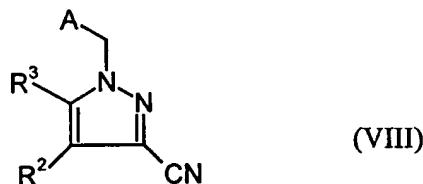
Das Verfahren [C] erfolgt in einem Temperaturbereich von 55°C bis 120°C, vorzugsweise bei 80°C.

20 Bei Verfahren [C] wird entweder die freie Amidin-Base eingesetzt. In diesem Falle fungieren die Enamine als Lösungsmittel. Oder die Amidine werden in Form ihrer Salze, bevorzugt Hydrochloride in Gegenwart einer Base, bevorzugt Natrium-methanolat oder Kalium-tert.-butanolat in Alkoholen, bevorzugt Methanol oder tert.-
25 Butanol umgesetzt.

Die Verwendung der Enole wird in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Toluol, mit der freien Amidin-Base umgesetzt.

30 Das Verfahren [C] kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Amidine der allgemeinen der Formel (VI) sind neu und daher ein weiterer Gegenstand der Erfindung. Sie können hergestellt werden, indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

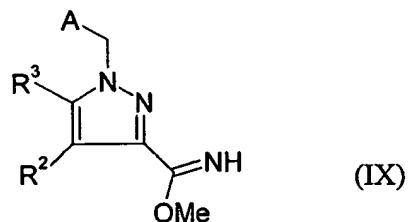


5

in welcher

A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

10 mit Natriummethanolat zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

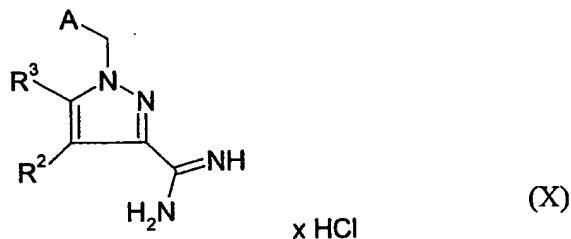


in welcher

A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

15

umsetzt, in einem nächsten Schritt durch Umsetzung mit NH₄Cl und Eisessig in Alkoholen in das entsprechende Amidin HCl-Salz der allgemeinen Formel (X)



in welcher

A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt und in einem letzten Schritt mit Basen, vorzugsweise Natriumcarbonat ver-
5 setzt.

Die Überführung des Nitrils in den Iminoether kann sowohl im Sauren, wie z.B. mit HCl/Alkohol-Gemischen wie im Basischen wie z.B. mit Methanol/Natrium-methanolat erfolgen.

10

Die Darstellung des Pyrimidins erfolgt nach üblichen Methoden.

15

Hierbei kann man sowohl vom Iminoether ausgehen und diesen z.B. mit einem geeigneten Enamin umsetzen. Man kann aber auch den Iminoether zunächst mittels Ammoniak oder dessen Salzen in ein Amidin überführen und dieses entweder als freie Base oder als Salz mit Enaminen umsetzen.

Anstelle der Enamine der Formel (VII) können auch andere Aldehydäquivalente wie z.B. Acetale, Aminale, Enolether, Aldehyde oder Enole eingesetzt werden.

20

Die Enamine können z.B. aus C-H-aciden Verbindungen wie Acetonitrilderivaten nach bekannten Methoden durch Umsetzung mit Dimethylformamid-Derivaten wie z.B. Bis(dimethylamino)-tert-butoxymethan, Dialkoxy-dialkylamino-methanen hergestellt werden.

25

Als Lösemittel für Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (IX)→(X) eignen sich Alkohole wie Methanol oder Ethanol. Bevorzugt ist Methanol.

30

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 5 Als Basen für die Freisetzung der freien Amidin-Basen aus den Hydrochloriden (X) eignen sich anorganische oder organische Basen. Hierzu gehören beispielsweise Alkalihydroxide wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat, Alkali-Alkoholate wie Kalium-tert.-butanolat.

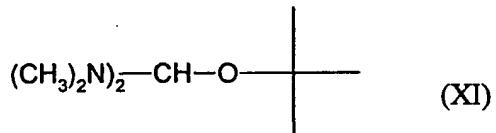
10 Bevorzugt sind Natriumcarbonat und Kalium-tert.-butanolat.

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

- 15 Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind neu und können hergestellt werden, indem man die Verbindungen der Formel (XI)

20



mit Verbindungen der Formel (XII)

25



worin

Q' für einen der vorstehend beschriebenen Substituenten von R¹ steht,

bei Temperaturen von 80 bis 120°C umsetzt.

- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XI) und (XII) sind bekannt und nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IX) und (X) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

10

Die Verbindungen der Formel (VIII) können hergestellt werden, indem man die entsprechenden 3-Cyan-Indazole mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



15

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

- 20 in inerten Lösemitteln, vorzugsweise mit Tetrahydrofuran in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise Natriumhydrid umsetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII) sind bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

- 30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung

sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Proto-porphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäß-erkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transistorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan trans-luminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostata-hypertrophie, erktile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz eingesetzt werden.

Darüber hinaus umfaßt die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit organischen Nitraten und NO-Donato-ren.

Organische Nitrat und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbid-dinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

Außerdem umfaßt die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reif-

snyder (1990) TiPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfundungsgemäßen Verbindung potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

- 5 Zur Feststellung der kardiovaskulären Wirkungen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: In in vitro-Untersuchungen an Zellen vaskulären Ursprungs wurde der Einfluß auf die Guanylatzyklase-abhängige cGMP-Bildung mit und ohne NO-Donor geprüft. Die antiaggregatorischen Eigenschaften wurden an mit Kollagen stimulierten menschlichen Thrombozyten gezeigt. Die gefäßrelaxierende Wirkung wurde an mit Phenylephrin vorkontrahierten Kaninchenaortenringen bestimmt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen wurden an narkotisierten und wachen Ratten untersucht.
- 10

Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in primären Endothelzellen

- 15 Primäre Endothelzellen wurden aus Schweineaorten durch Behandlung mit Kollagenase-Lsg. isoliert. Anschließend wurden die Zellen in Kulturmedium bei 37°C / 5 % CO₂ bis zum Erreichen der Konfluenz kultiviert. Für die Untersuchungen wurden die Zellen passagiert, in 24-Loch Zellkulturplatten ausgesät und bis zum Erreichen der Konfluenz subkultiviert (~ 2 x 10⁵ Zellen / Vertiefung). Zur Stimulation der endothelialen Guanylatzyklase wurde das Kulturmedium abgesaugt und die Zellen einmal mit Ringerlösung gewaschen. Nach Entfernen der Ringerlösung wurden die Zellen in Stimulationspuffer mit oder ohne NO-Donor (Natrium-Nitroprussid, SNP oder DEA/NO 1 µM) 10 Minuten bei 37°C / 5% CO₂ inkubiert. Im Anschluß daran wurden die Testsubstanzen (Endkonzentration 1 µM) zu den Zellen pipettiert und weitere 10 Minuten inkubiert. Nach Ende der Inkubationszeit wurde die Pufferlösung abgesaugt und 4°C kalter Stopfbuffer zu den Zellen gegeben. Die Zellen wurden dann 16 Stunden lang bei -20°C lysiert. Anschließend wurden die das intrazelluläre cGMP enthaltenden Überstände abgenommen und die cGMP-Konzentrationen durch das cGMP-SPA-System (Amersham Buchler, Braunschweig) bestimmt.
- 20
- 25

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl₂ x 2 H₂O: 1; MgSO₄ x 7 H₂O; 1,4; KH₂PO₄: 1,2; NaHCO₃: 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfaßt, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50 % zu reduzieren (IC₅₀). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1 %.
10
15

Die Verbindungen der Beispiele zeigen in diesem Rest IC₅₀-Werte von <10 µM.

20

Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 - 350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden in Transcutol, Cremophor EL, H₂O (10 %/20 %/70 %) in einem Volumen von 1 ml/kg oral verabreicht.
25

Wirkung auf den mittleren Blutdruck von wachen, spontan hypertensiven Ratten

- Kontinuierliche Blutdruckmessungen über 24 Stunden wurden an spontan hypertonen 200-250 g schweren sich frei bewegenden weiblichen Ratten (MOL:SPRD) durchgeführt. Dazu waren den Tieren chronisch Druckaufnehmer (Data Sciences Inc., St. Paul, MN, USA) in die absteigende Bauchaorta unterhalb der Nierenarterie implantiert und der damit verbundene Sender in der Bauchhöhle fixiert worden.
- Die Tiere wurden einzeln in Type III Käfigen, die auf den individuellen Empfängerstationen positioniert waren, gehalten und waren an einem 12-Stunden Hell/Dunkel-Rhythmus angepaßt. Wasser und Futter standen frei zur Verfügung.
- Zur Datenerfassung wurde der Blutdruck jeder Ratte alle 5 Minuten für 10 Sekunden registriert. Die Meßpunkte wurden jeweils für eine Periode von 15 Minuten zusammengefaßt und der Mittelwert aus diesen Werten berechnet.
- Die Prüfverbindungen wurden in einer Mischung aus Transcutol (10 %), Cremophor (20 %), H₂O (70 %) gelöst und mittels Schlundsonde in einem Volumen von 2 ml/kg Körpergewicht oral verabreicht. Die Prüfdosen lagen zwischen 0,3 - 30 mg/kg Körpergewicht.

Thrombozytenaggregationshemmung in vitro

- Zur Bestimmung der Thrombozytenaggregation wurde Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts verwendet. Als Antikoagulans wurde einem Teil 3,8 %iger Natriumzitratlösung 9 Teile Blut zugemischt. Das Blut wurde mit 900U/min für 20 min zentrifugiert. Der pH Wert des gewonnenen plättchenreichen Plasmas wurde mit ACD-Lösung (Natriumcitrat/Citronensäure/Glucose) auf pH 6,5 eingestellt. Die Thrombozyten wurden anschließend abzentrifugiert und in Puffer aufgenommen und

wiederum abzentrifugiert. Der Thrombozytenniederschlag wurde in Puffer aufgenommen und zusätzlich mit 2 mmol/l CaCl₂ versetzt.

Für die Aggregationsmessungen wurden Aliquots der Thrombozytensuspension mit der Prüfsubstanz 10 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wurde die Aggregation durch Zugabe von Kollagen in einem Aggregometer ausgelöst und mittels der turbidometrischen Methode nach Born (Born, G.V.R., J.Physiol. (London), 168, 178-195, 1963) bei 37°C bestimmt.

- 10 Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit.
15 Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.
- 20 Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoff können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

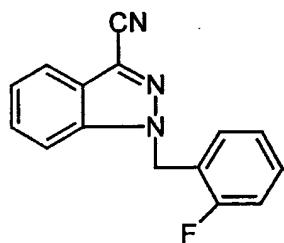
5 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

10 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

15 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis
20 30 mg/kg Körpergewicht.

BeispieleAusgangsverbindungenBeispiel 1A

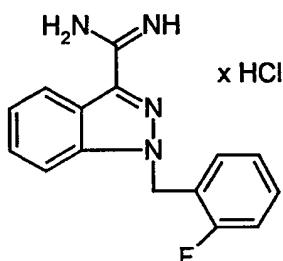
5 1-(2-Fluorbenzyl)-3-cyanindazol



12,0 g (83,9 mmol) 3-Cyanindazol wurden unter Argon in 100 ml abs. THF gelöst
10 und 20,6 g (109 mmol) 2-Fluorbenzylbromid zugegeben. Unter Eiskühlung wurden portionsweise 2,55 g (100 mmol) Natriumhydrid (95 %) zugesetzt. Nach Röhren über Nacht bei Raumtemperatur wurde am Rotationsverdampfer auf ca. ein Viertel des Volumens eingeengt und mit H₂O und Ethylacetat versetzt. Die wässrige Phase wurde nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte das Produkt.

Ausbeute: 19,5 g (93 %)

R_f-Wert: 0,69 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 1:1)

Beispiel 2A**1-(2-Fluorbenzyl)indazol-3-amidiniumchlorid**

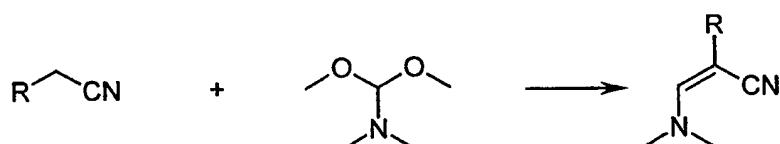
5

Eine aus 190 mg (8,26 mmol) und 30 ml abs. Methanol bereitete Natriummethanolat-Lösung wurde zu einer Lösung aus 20,0 g (79,9 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-cyanindazol in 200 ml Methanol gegeben und 22 h bei 40°C gerührt. Nach Zugabe von 0,46 ml Essigsäure und 4,30 g NH₄Cl wurde weitere 24 h bei 40°C gerührt und die Mischung anschließend am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Aufnehmen des Rückstands in Aceton und Absaugen des verbleibenden Niederschlags lieferte nach Trocknung im Hochvakuum das produkt in Form eines hellbeigen Pulvers.

10

Ausbeute: 20,5 g (84 %)
 15 Smp.: >230°C
 MS-EI: m/z (%) = 268 (31, M⁺ der freien Base), 251 (15), 109 (100).

20

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 2-substituierten 3-Dimethylaminoacrylnitrilen

Zu einer Lösung von 5,95 g (50,0 mmol) N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal in 25 ml abs. Methanol werden unter Wasserkühlung 50,0 mmol 2-substituiertes Acetonitril-Derivat gegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt.

Sulfone: Der Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

5 Phosphonsäure-Ester: Die Lösung wird zunächst bei 40°C und 20 mbar am Rotationsverdampfer, dann bei Raumtemperatur am Hochvakuum vom Methanol befreit.

Beispiel 3A

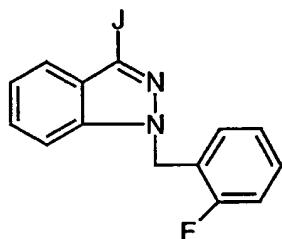
10	Edukt	Produkt	Ausbeute	Smp.
			88 %	128°C

Beispiel 3B

15	Edukt	Produkt	Ausbeute	¹ H-NMR
			99%	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃), δ = 1.34 (t, 6H, CH ₃), 3.12 (s, 3H, NCH ₃), 3.31 (s, 3H, NCH ₃), 4.07 (m, 4H, CH ₂), 7.20 (d, 1H, Olefin-CH).

Ausgangsverbindung 4A

1-(2-Fluorbenzyl)-3-iodindazol



5

20,0 g (82,0 mmol) 3-Iodindazol wurden unter Argon in 200 ml abs. THF gelöst. 2,49 g (97,6 mmol) Natriumhydrid (95 %) zugefügt und 45 min bei Raumtemperatur gerührt. nach Zugabe von 18,6 g (98,4 mmol) 2-Fluorbenzylbromid und Röhren über Nacht bei Raumtemperatur wurde die Mischung mit Ethylacetat und ges. NaCl-Lösung versetzt. Die organische Phase wurde mit Wassergewaschen, über MgSO₄ getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt.

10

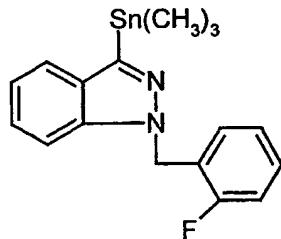
Ausbeute: 29,0 g (100 %, Reinheit lt. GC: 80 %)

R_f-Wert: 0,78 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 1:1)

15

Ausgangsverbindung 5A

1-(2-Fluorbenzyl)-3-(trimethylstannylyl)indazol



20

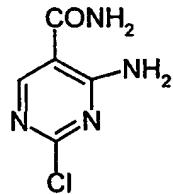
23,6 g (67,0 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-iodindazol, 66,4 g Hexamethyldizin (203 mmol) und 8,00 g Pd(PPh₃)₄ wurden unter Argon-Atmosphäre in 680 ml 1,4-

Dioxan über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Mischung wurde mit 200 ml 1M wäßriger KF-Lösung und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Die Reinigung erfolgte in 3 Portionen durch 5 Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 50:1).

Ausbeute: 16,6 g (64 %, Reinheit der 3 Chargen lt. GC: 79-94 %, Rest:
PPh₃)
R_f-Wert: 0,95 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 1:1)
10 Smp.: 71°C

Ausgangsverbindung 6A
4-Amino-2-chlorpyrimidin-5-carbonsäureamid

15



1,00 g 2,4-Dichlorpyrimidin-5-carbonsäurechlorid (4,73 mmol) wurden unter Argon in 10 ml 1,4-Dioxan gelöst und 15 Minuten lang bei 10°C Ammoniak eingeleitet.

nach zweitägigem Stehen bei Raumtemperatur wurde der Niederschlag abgesaugt,

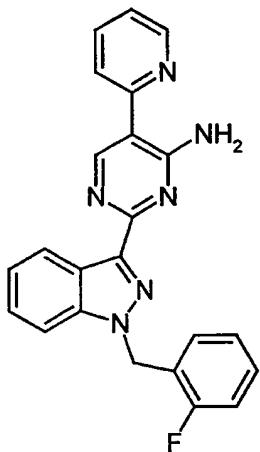
20 mit wenig Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 700 mg (86 %)
R_f-Wert: 0,06 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 1:1)
MS-EI: m/z (%) = 172 (100, Cl, M⁺), 156 (71, Cl), 137 (22), 120 (28),
25 68 (31).

HerstellungsbeispieleBeispiel 1

3-[4-Amino-5-(2-pyridyl)-2-pyrimidyl]-1-(2-fluorbenzyl)indazol

5



Unter Argon wurden 350 mg (2,00 mmol) Natriummethanolat-Lösung (30 %, in Methanol) mit 5 ml abs. Methanol und 610 mg (2,00 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-10 indazol-3-amidiniumchlorid versetzt. Nach 5-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 346 mg (6,00 mol) 2-(2-Pyridyl)-3-dimethylaminoacrylnitril zugegeben und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag abgesaugt und in Pentan verrührt. Erneutes Absaugen des Niederschlags und Trocknen im Hochvakuum lieferte das Produkt in Form eines hellen Feststoffs.

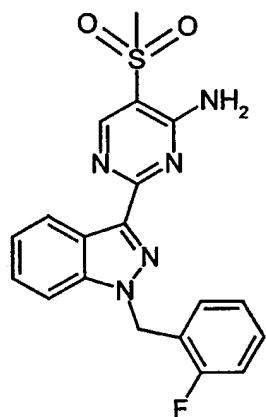
15

Ausbeute: 315 mg (40 %)

MS-EI: m/z (%) = 396 (100, M⁺), 395 (49), 301 (28), 109 (28).

Beispiel 2

3-[4-Amino-5-methansulfonyl-2-pyrimidyl]-1-(2-fluorbenzyl)indazol



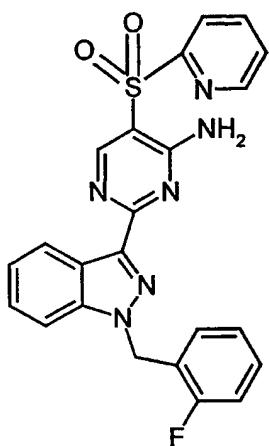
5

304 mg (1,00 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)indazol-3-amidiniumchlorid, 174 mg (1,00 mmol) 2-Methansulfonyl-3-dimethylaminoacrylnitril (herstellbar analog Beispiel 3A mit 2-methansulfonylacetonitril als Ausgangsverbindung), 5 ml tert.-Butanol und 123 mg (1,20 mmol) Kalium-tert.-butanolat wurden über Nacht bei 10 80°C gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser und Pentan gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 215 mg (54 %)

MS-EI: m/z (%) = 397 (60, M⁺), 302 (30), 109 (100).

15

Beispiel 3**3-[4-Amino-5-(2-pyridylsulfonyl)-2-pyrimidyl]-1-(2-fluorbenzyl)indazol**

5

304 mg (1,00 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)indazol-3-amidiniumchlorid, 237 mg (1,00 mmol) 2-(2-Pyridylsulfonyl)-3-dimethylaminoacrylnitril, 5 ml tert.-Butanol und 123 mg (1,20 mmol) Kalium-tert.-butanolat wurden über Nacht bei 80°C geführt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und auf Kieselgel aufgezogen.

10 Durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 1:1 → 0:100) konnte das Produkt isoliert werden.

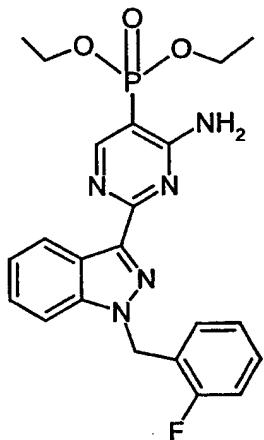
Ausbeute: 120 mg (26 %)

MS-EI: m/z (%) = 460 (18, M⁺), 396 (47), 395 (47), 287 (30), 109 (100).

15

Beispiel 4

4-Amino-2-[1-(2-fluorbenzyl)indazol-3-yl]pyrimidin-5-phosphonsäurediethylester



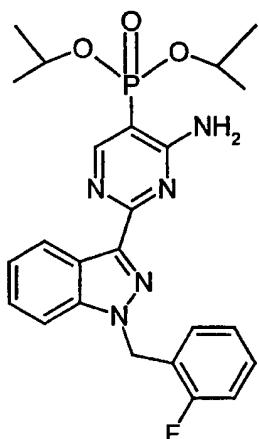
5

609 mg (2,00 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)indazol-3-amidiniumchlorid, 464 mg (2,00 mmol) 1-Cyano-1-(dimethylamino)methylen-methanphosphonsäurediethyl-ester (herstellbar analog Bsp. 3b aus 2-(Diethoxyphosphoryl)-acetonitril), 10 ml tert.-Butanol und 246 g (2,40 mmol) Kalium-tert.-butanolat wurden über Nacht bei 80°C gerührt. Die Mischung wurde auf Kieselgel aufgezogen und durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 30:1 → 1:1) das Produkt isoliert.

10 Ausbeute: 167 mg (18 %)
 Smp.: 152°C
 15 MS-EI: m/z (%) = 445 (100, M⁺), 109 (91).

Beispiel 5

4-Amino-2-[1-(2-fluorbenzyl)indazol-3-yl]pyrimidin-5-phosphonsäurediisopropyl-ester



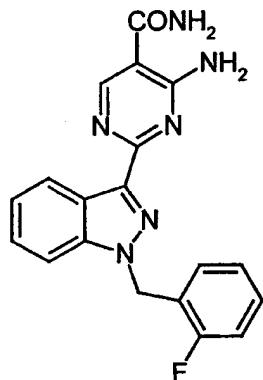
5

304 mg (1,00 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)indazol-3-amidiniumchlorid, 260 mg (1,00 mmol) 1-Cyano-1-(dimethylamino)methylen-methanphosphonsäurediisopropylester, 5 ml tert.-Butanol und 123 mg (1,20 mmol) Kalium-tert.-butanolat wurden über Nacht bei 80°C gerührt. Die Mischung wurde auf Kieselgel aufgezogen und durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 1:1) das Produkt isoliert.

Ausbeute: 171 mg (35 %)
 15 Smp.: 182°C
 MS-EI: m/z (%) = 483 (44, M⁺), 109 (100).

Beispiel 6

4-Amino-2-[1-(2-fluorbenzyl)indazol-3-yl]pyrimidin-5-carbonsäureamid



5

638 mg (1,64 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-(trimethylstannyl)indazol 282 mg,
 (1,64 mmol) 4-Amino-2-chlorpyrimidin-5-carbonsäureamid und 69,0 mg
 (0,10 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ wurden unter Argon in 17 ml DMF bei 150°C über Nacht
 gerührt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Mischung wurde mit Wasser versetzt
 10 und mit Ethylacetat extrahiert. Die über MgSO_4 getrocknete organische Phase wurde
 auf Kieselgel aufgezogen und chromatographiert (Cyclohexan/Ethylacetat 50:1
 \rightarrow 1:1 \rightarrow 0:100), wobei eine Produkt enthaltende Fraktion bei $R_f = 0,06$ isoliert
 wurde, die durch präparative HPLC weiter gereinigt wurde.

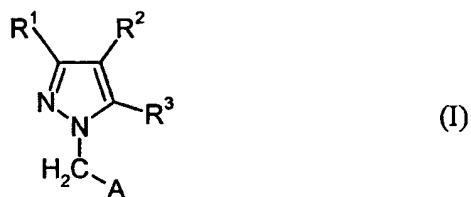
15 Ausbeute: 42 mg (7,1 %)

R_f -Wert: 0,06 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 1:1)

MS-EI: m/z (%) = 362 (100, M^+), 267 (25), 109 (81).

Patentansprüche

1. Heterocyclyl-methyl-substituierte Pyrazole der allgemeinen Formel (I)



5

in welcher

10 R¹ für einen 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Stickstoffatomen steht, der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Wasserstoff, Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Mercapto, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Phenyl und/oder durch eine Gruppe der Formel

15

-NR⁴R⁵

substituiert ist, worin

20 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

25

oder

5 R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR⁶ enthalten kann,

worin

10 R⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 und/oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR⁷ substituiert sein kann,

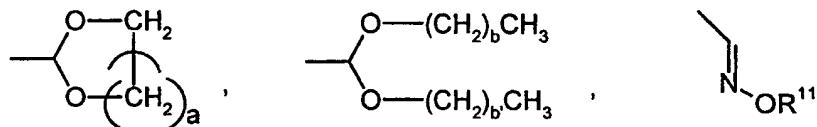
20 worin

R⁷ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -SiR⁸R⁹R¹⁰ bedeutet,

25 worin

30 R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



oder $S(O)_cNR^{12}R^{13}$

5 substituiert ist, worin

b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

10 a eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

R^{11} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann oder

25 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist oder

Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten

oder

5

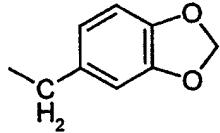
R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest -NR¹⁴ enthalten kann,

10

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel

15



bedeutet,

20

oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

25

und

der 6-gliedrige aromatische Heterocyclus R¹, welcher bis zu 3 Stickstoffatome enthält, 1- bis 3-fach gleich oder verschieden durch

- 5 (A) geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 7 bis 20 Kohlenstoffatomen,
geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen und 1 bis 2 Doppelbindungen,
geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl mit bis zu 20
10 Kohlenstoffatomen und 1 bis 2 Dreifachbindungen,
- 15 wobei Alkenyl bzw. Alkinyl eine Doppel- bzw. Dreifachbindung am Anknüpfungspunkt zum Heterocyclus R¹ besitzen,
- 20 Cycloalkoxy mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen,
oder gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
- 25 wobei die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkoxy- und Aryl-Reste ihrerseits gegebenenfalls und im Fall Aryl = Phenyl zwingend substituiert sind durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Mercaptyl, Nitro, Cyano, Azido, Halogen, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl, Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen,
durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
- 30 durch 5- bis 6-gliedriges Hetaryl, mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, welches gegebenenfalls durch

Halogen, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder

5

durch eine Gruppe der Formel



10

worin

15

R^a und R^b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei diese gegebenenfalls durch

20

Hydroxy, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

25

oder

30

R^a und R^b gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch

Hydroxy substituiert ist und der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel $-NR^c$ enthält,

5

worin

R^c Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

und/oder

durch eine Gruppe der Formel

 $-OR^d$

15

worin

R^d geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel $-SiR^eR^fR^g$ bedeutet,

20

worin

R^e , R^f und R^g gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25

und/oder

30

(B) durch einen 3- bis 14-gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der gesättigt oder ungesättigt sein kann und 1 bis 4

Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthält und gegebenenfalls durch

5

Halogen, Phenyl, Cyano, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, -NR^hRⁱ,

wobei

10

R^h und Rⁱ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl oder Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten

oder

15

R^h und Rⁱ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^j enthält,

20

worin

R^j Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

und/oder

30

(C) durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, welches zwingend durch eine oder mehrere der folgenden Gruppen

Formyl, Mercaptyl, Nitro, Cyano, cyclisches Acyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, Acylamino mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxycarbonyl mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen,

5 Phenyl, welches gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist;

10 5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, das gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist;

15 -NR^kR^l, wobei einer der Reste R^k und R^l Wasserstoff sein kann und der andere oder beide voneinander unabhängig geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen bedeuten oder R^k und R^l gemeinsam mit dem Stickstoffatom

20 einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^m enthält,

25 worin

R^m Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30 substituiert ist;

und/oder

- (D) durch Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
das seinerseits substituiert ist,

5

durch Hydroxy, $-NR^nR^o$, wobei R^n und R^o gleich oder ver-
schieden Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder
cyclisches Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlen-
stoffatomen sein können oder R^n und R^o gemeinsam mit dem
Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder
partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls
zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest
der Formel $-NR^p$ enthält,

10

15

worin

R^p Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

und/oder

25

- (E) durch halogen-substituiertes Acyl mit bis zu 14 Kohlenstoff-
atomen, Acyloxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, Arylthio
mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei der Arylrest gegebe-
nenfalls durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6
Kohlenstoffatomen substituiert ist; Heteroarylthio, mit 5- bis 6-
gliedrigem Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N,
O, S, SO, SO₂, welches gegebenenfalls durch Halogen,
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 6
Kohlenstoffatomen substituiert ist, substituiert ist,

30

und/oder

(F) durch einen Rest der Formel

5 -SO₂R^q oder -SOR^r substituiert ist,

wobei

10 R^q und R^r geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen,

15 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

20 oder 5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, welches gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten

und/oder

25 (G) durch einen Rest -SO₃H substituiert ist

und/oder

30 (H) durch einen Rest -CON=C(NH₂)₂ oder -C=NH(NH₂) substituiert ist

und/oder

(I) durch einen Rest -CONR^sR^t substituiert ist

5 wobei

R^s und R^t gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

wobei die besagten Alkyl oder Cycloalkylreste gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen,

15

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

20

oder 5- bis 6-gliedriges Heterocycl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, welches gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

25

30

substituiert sind,

und/oder

R^s und R^t Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5

welches gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder

10

R^s und R^t 3- bis 10-gliedriges gesättigtes, teilweise ungesättigtes oder gänzlich ungesättigtes Heterocycl mit 1 bis 5 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S; SO, SO₂ bedeuten, welches gegebenenfalls durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

15

und/oder

25

R^s und R^t gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^u enthält,

wobei

R^u Wasserstoff oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 und/oder

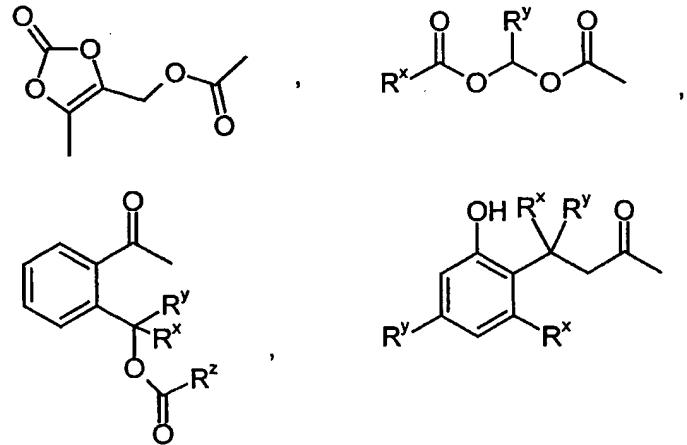
(J) durch einen Rest der Formel $-NR^vR^w$ substituiert ist,

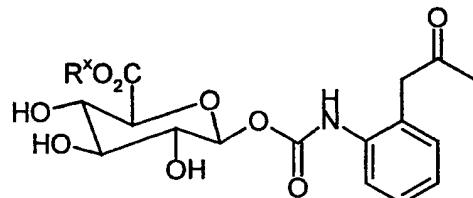
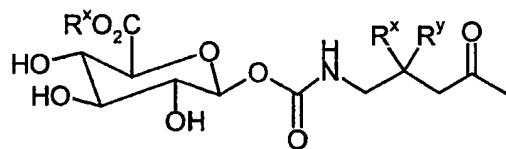
wobei

10 R^v und R^w gleich oder verschieden sein können und geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, $-SO_2$ -Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Alkoxy-carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit insgesamt bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Acyloxy-methyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im Acylrest (bevorzugt Pivaloyloxymethyl oder folgende Reste

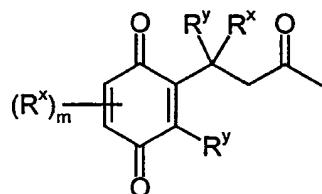
15

20





$R^x\text{-}O\text{-}CH(R^y)\text{-}O\text{-}CO\text{-}$,



bedeuten,

worin

5 R^x und R^y gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet und

10 R^z geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 oder einer der Reste R^v und R^w gegebenenfalls Wasserstoff bedeuten kann,

und/oder

(K) durch einen Rest der Formel $-PO(OR)(OR')$ substituiert ist

wobei

5

R und R' gleich oder verschieden geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

10

R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring bilden, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkoxy, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-S(O)_cNR^{12}R^{13}$ substituiert sind, worin c, R^{12} und R^{13} die oben angegebene Bedeutung von c, R^{12} und R^{13} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

20

25

A für Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido,

30

5

Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10

worin

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15

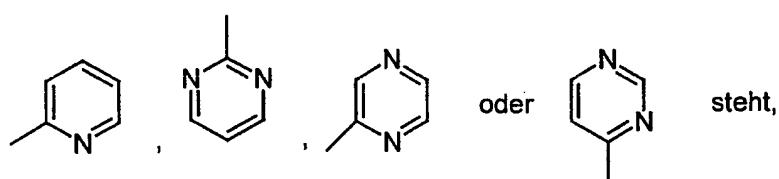
R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

20

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^1 für einen Rest der Formel



25

die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Wasserstoff, Formyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5

Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl und/oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^4R^5$ substituiert sind,

worin

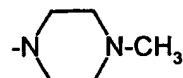
5

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

10

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morphinring oder einen Rest der Formel

15



bilden

20

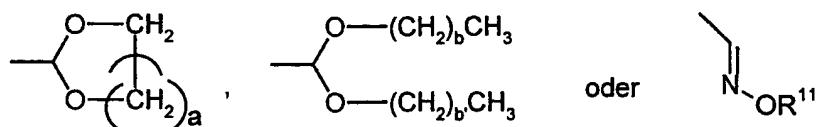
und/oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Fluor, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweil bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel $-OR^7$ substituiert sein kann,

25

worin

R^7 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



5 substituiert sind, worin

b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

10 a eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

R¹¹ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 und die oben unter R¹ aufgeführten 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclen 1- bis 3-fach gleich oder verschieden durch

(A) geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen,

20 geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen mit einer Doppelbindung,
geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung,

25 wobei Alkenyl bzw. Alkinyl eine Doppel- bzw. Dreifachbindung am Anknüpfungspunkt zum Heterocyclus R¹ besitzen,

Cycloalkyloxy mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,

oder substituiertes Phenyl substituiert sind,

- wobei die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und Cycloalkyloxy-Reste ihrerseits gegebenenfalls und der Phenylrest
5 zwingend substituiert sind durch Carboxyl, Hydroxy, Mercaptyl, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl, Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen,
10 durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
durch 5- bis 6-gliedriges Hetaryl, mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen
15 substituiert ist,

und/oder

- 20 durch eine Gruppe der Formel

$-NR^aR^b$

worin

- 25 R^a und R^b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3
30

bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei diese gegebenenfalls durch

5

Hydroxy, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

10

oder

R^a und R^b gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden,

15

der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR^c enthält,

20

worin

R^c Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder durch eine Gruppe der Formel

25

-OR^d

worin

30

R^d geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

(B) durch einen 3- bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert sind, der gesättigt oder ungesättigt sein kann und 1 bis
5 4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S enthält und gegebenenfalls durch

Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Cyano, Alkyl, Alkoxy mit jeweils
10 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, $-NR^bR^i$,

wobei

15 R^b und R^i gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl oder Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten

oder

20 R^b und R^i gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel $-NR^j$ enthält,

worin

25 R^j Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

30

- (C) durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, welches zwingend durch eine oder mehrere der folgenden Gruppen
- 5 Mercaptyl, Nitro, Cyano, cyclisches Acyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Acylamino mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Alkoxycarbonyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,
- 10 Phenyl, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist;
- 15 5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist;
- 20 $-NR^kR^l$, wobei einer der Reste R^k und R^l Wasserstoff sein kann und der andere oder beide unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten oder R^k und R^l gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel $-NR^m$ enthält,
- 25 worin
- 30

R^m Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

substituiert ist,

5

und/oder

(D) durch Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits substituiert ist durch

10

Hydroxy, $-NR^nR^o$, wobei R^n und R^o gleich oder verschieden Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen sein können oder R^n und R^o gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel $-NR^p$ enthält,

15

worin

20

R^p Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

25

(E) durch halogensubstituiertes Acyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Arylthio mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei der Arylrest gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, Heteroarylthio, mit 5- bis 6-gliedrigem Hetaryl mit 1 bis 3 Hetero-

30

atomen aus der Reihe N, O oder S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

5

substituiert sind und/oder

(F) durch einen Rest der Formel

10

-SO₂R^q oder -SOR^r substituiert sind,

wobei

15

R^q und R^r geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,

20

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
oder 5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten

25

und/oder

30

(G) durch einen Rest -SO₃H substituiert sind

und/oder

(I) durch einen Rest -CONR^sR^t substituiert sind

5 wobei

R^s und R^t gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

wobei die besagten Alkyl oder Cycloalkylreste gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen,

15

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist;

20

oder 5- bis 6-gliedriges Heterocycl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

25

30 substituiert sind,

und/oder

5 R^s und R^t Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,
 welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom,
 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6
 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlen-
 stoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen
 substituiert ist,

10 und/oder

15 R^s und R^t 3- bis 8-gliedriges gesättigtes Heterocycl mit 1 bis
 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S bedeuten;
 welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom,
 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6
 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlen-
 stoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen
 substituiert ist,

20 und/oder

25 R^s und R^t gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 3- bis 7-
 gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebe-
 nenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom
 oder einen Rest der Formel –NR^u enthält,

wobei

30 R^u Wasserstoff oder ein geradkettiges oder ver-
 zweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen
 bedeutet,

(J) durch einen Rest der Formel $-NR^yR^w$ substituiert sind

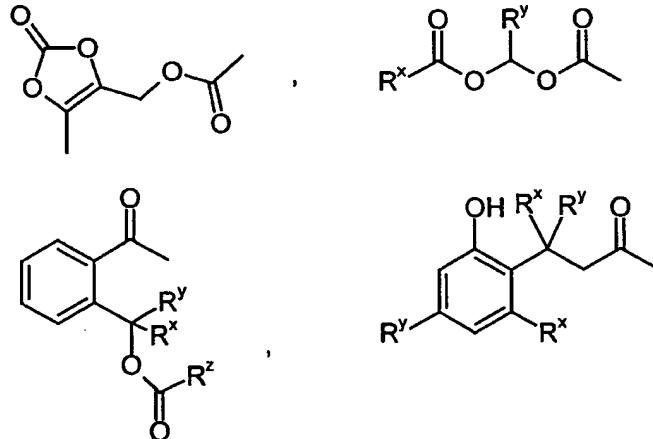
wobei

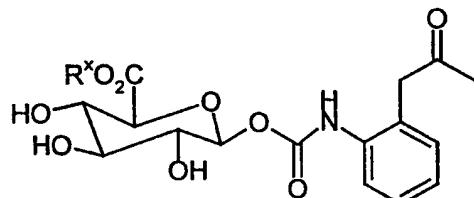
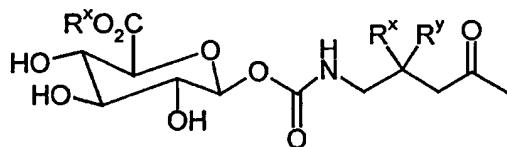
5

R^y und R^w gleich oder verschieden sein können und geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, $-SO_2$ -Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl mit insgesamt bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Acyloxy methyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im Acylrest (bevorzugt Pivaloyloxymethyl) oder folgende Reste

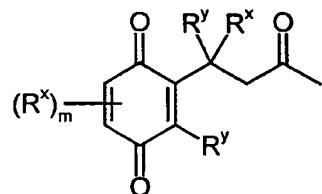
10

15





$R^x-O-CH(R^y)-O-CO-$,



bedeuten,

worin

5

R^x und R^y gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten

10

m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet und

R^z geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet,

15

oder einer der Reste R^v und R^w gegebenenfalls Wasserstoff bedeuten kann,

(K) durch einen Rest der Formel $-PO(OR)(OR')$ substituiert sind

wobei

- 5 R und R' gleich oder verschieden geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
- 10 R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring bilden, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 15 20 A für Phenyl oder für Tetrahydropyranyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Morpholinyl, Pyrimidyl, Piperazinyl oder Pyridyl steht, der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylothio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 25 30

und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{15}R^{16}$ substituiert sind,

worin

5

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

10

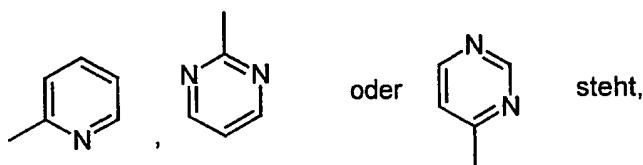
R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

15

3. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^1 für einen Rest der Formel



20

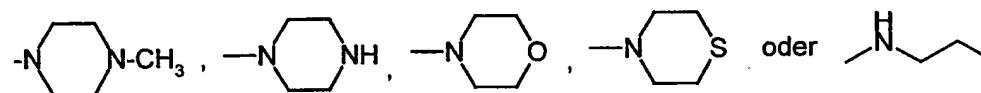
wobei die aufgeführten 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclen R^1 , gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Wasserstoff, Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Methylamino, Amino, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Azido oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy carbonyl,

25

Acylamino mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

5



substituiert sind,

10 und die oben unter R¹ aufgeführten 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclen 1- bis 3-fach, gleich oder verschieden durch

(A) geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen,

15 geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung,

geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung,

20 wobei Alkenyl bzw. Alkinyl ihre Doppel- bzw. Dreifachbindung am Anknüpfungspunkt zum Heterocyclus R¹ besitzen,

Cycloalkyloxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

25 substituiertes Phenyl substituiert sind,

wobei die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und Cycloalkyloxy-Reste ihrerseits gegebenenfalls und der Phenylrest zwingend substituiert ist durch Carboxyl, Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl,

Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylthio, Alcoxycarbonyl, mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen,

durch Phenyl, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

5

durch 5- bis 6-gliedriges Hetaryl, mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

10

und/oder

durch eine Gruppe der Formel

15

-NR^aR^b

worin

20

R^a und R^b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei diese gegebenenfalls durch

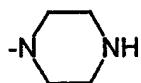
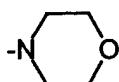
25

30

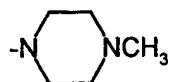
Hydroxy, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alcoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

oder

R^a und R^b gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Hetero-
5 cyclus der Formel



oder



bilden

10 und/oder durch eine Gruppe der Formel



worin

15

R^d geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen

und/oder

20

(B) durch einen 5- bis 6-gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert sind, der gesättigt oder ungesättigt sein kann und 1 bis

4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S enthält und gegebenenfalls durch

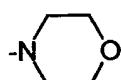
5 Fluor, Chlor, Phenyl, Cyano, Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, $-NR^hR^i$,

wobei

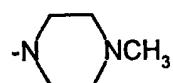
10 R^h und R^i gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl oder Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten

oder

15 R^h und R^i gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Rest der Formel



oder

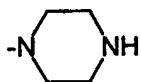
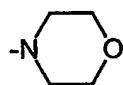


20 bilden

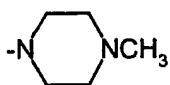
und/oder

(C) durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, welches zwingend durch eine oder mehrere der folgenden Gruppen

- 5 Cyano, cyclisches Acyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen,
Phenyl, welches gegebenenfalls durch
Fluor, Chlor, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen
oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substi-
tuert ist;
- 10 5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Koh-
lenstoffatomen substituiert ist,
- 15 -NR^kR^l, wobei einer der Reste R^k und R^l Wasserstoff sein kann und der andere oder beide unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoff-
atomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen be-
deuten oder R^k und R^l gemeinsam mit dem Stickstoffatom
20 einen Heterocyclus der Formel



oder

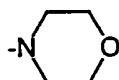


bilden

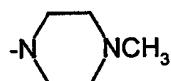
und/oder

- (D) durch Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
5 das seinerseits substituiert ist durch

Hydroxy, $-\text{NR}^n\text{R}^\circ$, wobei R^n und R° gleich oder verschieden
Wasserstoff oder geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches
Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen sein
können oder R^n und R° gemeinsam mit dem Stickstoffatom
10 einen Heterocyclus der Formel



oder



bilden

15

und/oder

20

- (E) durch halogensubstituiertes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen, Acyloxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl-
thio, wobei der Phenylrest gegebenenfalls durch Fluor, Chlor,
Alkyl, Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist;
Heteroarylthio mit 5- bis 6-gliedrigem Hetaryl mit 1 bis 3
Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls
durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder

Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist; substituiert sind,

und/oder

5

(F) durch einen Rest der Formel

-SO₂R^q oder -SOR^t substituiert sind

10

wobei

R^q und R^t geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, cyclisches Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

15

Phenyl, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder 5- bis 6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebenenfalls durch

20

Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten,

25

und/oder

(G) durch einen Rest -SO₃H substituiert sind

und/oder

30

(I) durch einen Rest -CONR'R^t substituiert sind,

wobei

R^s und R^t gleich oder verschieden sein können und Was-
serstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis
5 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Koh-
lenstoffatomen bedeuten,

10 wobei die besagten Alkyl oder Cycloalkylreste gegebe-
nenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoff-
atomen, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweig-
tes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis
zu 4 Kohlenstoffatomen,

15 Phenyl, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor,
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Koh-
lenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoff-
atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sub-
stituiert ist;

20 oder durch 5- bis 6-gliedriges Heterocycl mit 1 bis 3
Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, welches gegebe-
nenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder ver-
zweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cyclo-
alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis
25 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

substituiert sind,

30 und/oder

R^s und R^t Phenyl bedeutet, welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

5

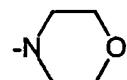
und/oder

R^s und R^t 3- bis 6-gliedriges gesättigtes Heterocycl mit 1 bis 10 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S bedeuten; welches gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

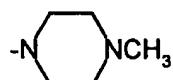
15

und/oder

R^s und R^t gemeinsam mit dem Stickstoffatom eine Gruppe der Formel



oder



20

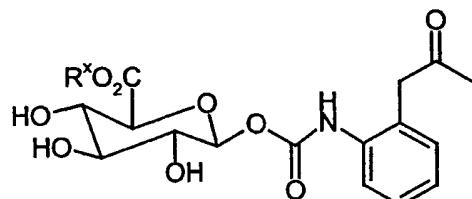
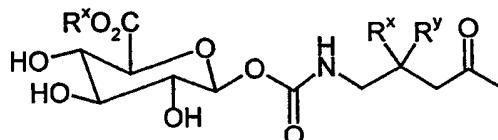
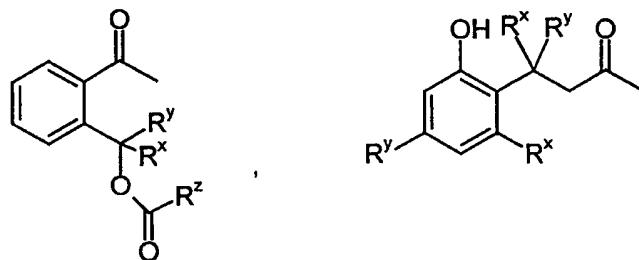
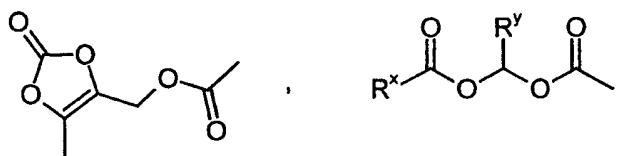
bilden

und/oder

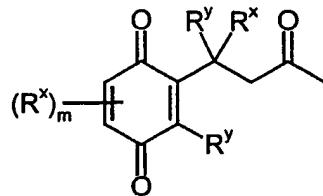
(J) durch einen Rest der Formel $-NR^vR^w$ substituiert sind

wobei

5 R^v und R^w gleich oder verschieden sein können und Hydroxy-
methyl, Hydroxyethyl, SO_2 -Alkyl mit 1 bis 4 Koh-
lenstoffatomen, Alkoxy carbonyl mit bis zu 5 Kohlen-
stoffatomen, Alkoxyalkyl mit insgesamt bis zu 8 Koh-
lenstoffatomen, Acyloxymethyl mit bis zu 6 Kohlen-
stoffatomen im Acylrest (bevorzugt Pivaloyloxy-
10 methyl) oder folgende Reste



$R^x\text{-O-CH}(R^y)\text{-O-CO-}$



bedeuten,

wobei

5

R^x und R^y gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

10

R^z für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Aryl und

m eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet und

15

oder einer der Reste R^v und R^w gegebenenfalls Wasserstoff bedeuten kann,

und/oder

20

(K) durch einen Rest der Formel $-PO(OR)(OR')$ substituiert sind

wobei

R und R' gleich oder verschieden geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl oder Benzyl bedeutet,

- 5 R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring bilden, der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy, Amino, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 10 A für Phenyl oder für Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuryl, Furyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 15 und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)_d-NR¹⁵R¹⁶ substituiert sind,
- 20 worin
- 25 d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

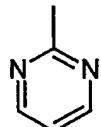
R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5 und deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel (I), in welcher

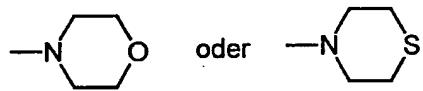
R¹ für einen Rest der Formel

10



wobei der oben aufgeführte Pyrimidylrest gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Isopropyl, Fluor, Amino,

15 Cyano, Methoxy, Chlor, Hydroxymethyl oder durch einen Rest der Formel



20 substituiert ist,

und der oben aufgeführte Pyrimidylrest R¹ 1- bis 3-fach gleich oder verschieden durch einen Rest der Formel -SO₂CH₃ oder durch einen Rest der Formel -PO(OH)₂, -PO(OMe)₂, -PO(OEt)₂ oder -PO(O*i*Pr)₂ 25 substituiert ist,

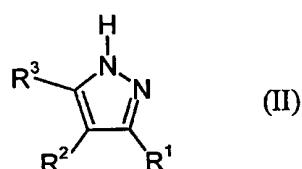
R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung gemeinsam einen Phenylring bilden und

A für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Cyano substituiert ist

und deren isomere Formen und Salze und deren N-Oxide.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)
nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



15

in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

20 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

$$D-\text{CH}_2-A \quad (\text{III})$$

in welcher

25

A die oben angegebene Bedeutung hat,

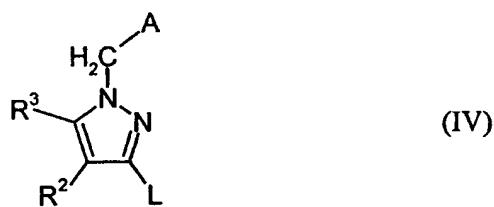
und

D für Triflat oder Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,

5 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umsetzt,

oder

10 [B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

15

A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

und

20

L für einen Rest der Formel –SnR¹⁷R¹⁸R¹⁹, ZnR²⁰, Iod oder Triflat steht,

worin

25

R¹⁷, R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und

R²⁰ Halogen bedeutet,

5

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

R¹-T (V)

10

in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

und

15

im Fall $L = \text{SnR}^{17}\text{R}^{18}\text{R}^{19}$ oder ZnR^{20}

T für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,

20

und

im Fall L = Iod oder Triflat

35

T für einen Rest der Formel $\text{SnR}^{17'}\text{R}^{18'}\text{R}^{19'}$, $\text{ZnR}^{20'}$ oder $\text{BR}^{21}\text{R}^{22}$ steht.

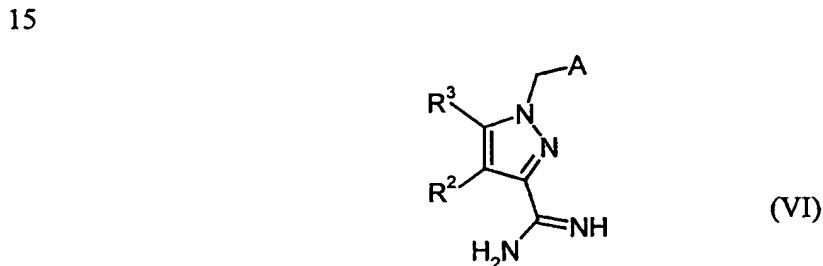
worin

$R^{17'}, R^{18'}, R^{19'}$ und $R^{20'}$ die oben angegebene Bedeutung von R^{17}, R^{18}, R^{19} und R^{20} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

5 R^{21} und R^{22} gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

10 in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt,

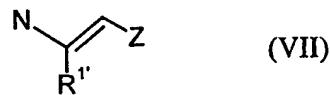
[C] Amidine der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

20 A, R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Enaminen der allgemeinen Formel (VII)



25

in welcher

R¹ für einen der oben angegebenen Substituenten des 6-gliedrigen
aromatischen Heterocyclus R¹ steht

5

und

Z für eine geeignete Abgangsgruppe wie Dimethylamino oder
Hydroxyl steht,

10

umsetzt,

15

und gegebenenfalls die unter R¹, R², R³ und/oder A aufgeführten Sub-
stituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Reduktion,
Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder durch nucleophile
Substitution variiert oder einführt.

6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel
(I) gemäß Anspruch 1.

20

7. Arzneizubereitungen enthaltend eine Kombination aus mindestens einer
Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 und mindestens
einem organischen Nitrat oder einem NO-Donor.

25

8. Arzneizubereitungen enthaltend eine Kombination aus mindestens einer
Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 und Verbin-
dungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP)
inhibieren.

30

9. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch
1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

10. Verwendung gemäß Anspruch 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.
- 5 11. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 9 oder 10 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/07202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D401/14 C07D403/04 C07F9/6512 A61K31/505 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 196 42 320 A (BAYER) 16 April 1998 (1998-04-16) page 7, line 28 -page 8, line 31; claims; examples ---	1-11
X	DE 196 42 255 A (BAYER) 16 April 1998 (1998-04-16) page 4, line 62 -page 5, line 46; claims; examples ---	1-11
X	EP 0 667 345 A (YUNG SHIN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES) 16 August 1995 (1995-08-16) cited in the application claims; examples I-3-12 ---	1-11
A	EP 0 641 564 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 8 March 1995 (1995-03-08) claims; examples ---	1-11



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 January 2000

Date of mailing of the international search report

01/02/2000

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Helps, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07202

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 19642320 A	16-04-1998	AU	4943097 A	11-05-1998
		CZ	9901309 A	14-07-1999
		WO	9816507 A	23-04-1998
		EP	0934311 A	11-08-1999
		NO	991732 A	04-06-1999
		PL	332871 A	25-10-1999
DE 19642255 A	16-04-1998	AU	5049498 A	11-05-1998
		CZ	9901292 A	14-07-1999
		WO	9816223 A	23-04-1998
		EP	0932403 A	04-08-1999
		NO	991685 A	09-04-1999
		PL	332719 A	11-10-1999
EP 667345 A	16-08-1995	JP	2928079 B	28-07-1999
		JP	7224057 A	22-08-1995
		US	5574168 A	12-11-1996
		DE	69512444 D	04-11-1995
EP 641564 A	08-03-1995	JP	6032734 A	08-02-1994
		JP	6048941 A	22-02-1994
		WO	9323036 A	25-11-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/07202

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D401/14 C07D403/04 C07F9/6512 A61K31/505 A61K31/495

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D C07F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 196 42 320 A (BAYER) 16. April 1998 (1998-04-16) Seite 7, Zeile 28 -Seite 8, Zeile 31; Ansprüche; Beispiele ---	1-11
X	DE 196 42 255 A (BAYER) 16. April 1998 (1998-04-16) Seite 4, Zeile 62 -Seite 5, Zeile 46; Ansprüche; Beispiele ---	1-11
X	EP 0 667 345 A (YUNG SHIN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES) 16. August 1995 (1995-08-16) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele I-3-12 ---	1-11
A	EP 0 641 564 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 8. März 1995 (1995-03-08) Ansprüche; Beispiele ---	1-11

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 - "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche Absendedatum des Internationalen Rechercheberichts

24. Januar 2000

01/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchebehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Helps, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interr.	des Aktenzeichen
	PCT/EP 99/07202

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19642320 A	16-04-1998	AU	4943097 A	11-05-1998
		CZ	9901309 A	14-07-1999
		WO	9816507 A	23-04-1998
		EP	0934311 A	11-08-1999
		NO	991732 A	04-06-1999
		PL	332871 A	25-10-1999
DE 19642255 A	16-04-1998	AU	5049498 A	11-05-1998
		CZ	9901292 A	14-07-1999
		WO	9816223 A	23-04-1998
		EP	0932403 A	04-08-1999
		NO	991685 A	09-04-1999
		PL	332719 A	11-10-1999
EP 667345 A	16-08-1995	JP	2928079 B	28-07-1999
		JP	7224057 A	22-08-1995
		US	5574168 A	12-11-1996
		DE	69512444 D	04-11-1995
EP 641564 A	08-03-1995	JP	6032734 A	08-02-1994
		JP	6048941 A	22-02-1994
		WO	9323036 A	25-11-1994

THIS PAGE BLANK (USPTO)